

Pseudohypoparathyroidies

**Séminaire DES Endocrinologie Diabétologie Rhône
Alpes Auvergne 11-12 Décembre 2013**

Marion Lapoirie – Interne 5^e semestre

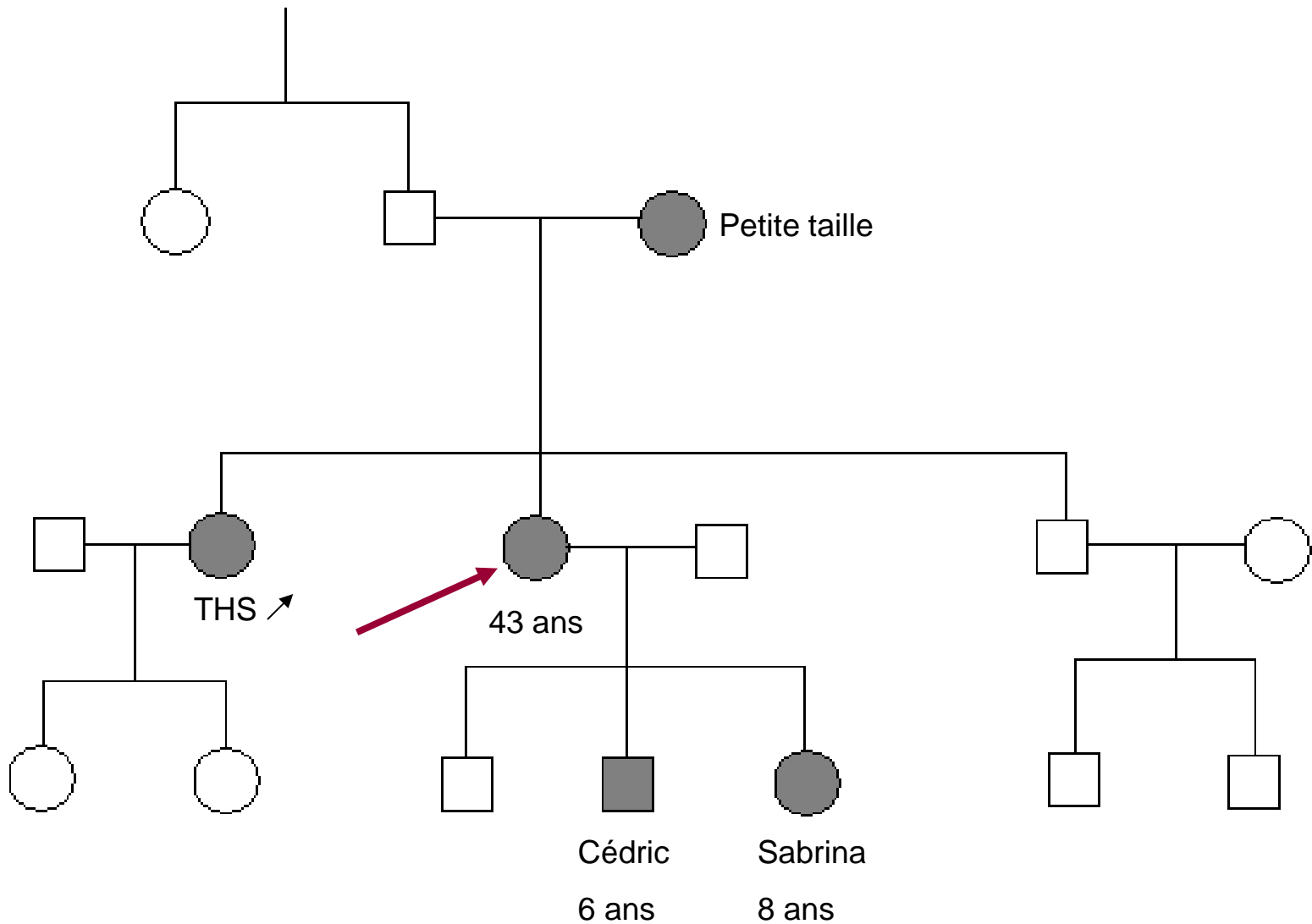


A propos d'un cas...

- Me B, née le 10/06/1965
- Adressée pour alopécie avec pelade décalvante
- Famille :
 - Deux enfants : une fille et un fils en hypothyroïdie périphérique
 - Une sœur hypothyroïdie
- Cliniquement :
 - Petite taille de 1m50 pour 65 kg (taille cible 1m63)
 - QI normal
 - Edentée; ongles cassants; raccourcissement du 4ème méta
 - pas de signes de tétanie

A propos d'un cas...

- Biologiquement :
 - Ca^{2+} : **2,10** mmol/l [2,15-2,55]
 - P^- : 0.78 mmol/l [0,8-1,8]
 - PTH: **242** pg/ml [N<65 pg/ml]
 - TSH : **7,8 UI/L** [N<5.5 UI/l]
 - T4l : 11,5 pmol/l [N 11,6-23]
 - Anti-TPO : négatif
- Tableau de résistance à la PTH :
 - PTH élevée et hypocalcémie, morphotype
 - Pseudohypoparathyroïdie



Etude du gène de la sous unité α -s de la protéine G :

Mutation c.113G>C exon 1 gène gnas à l'état hétérozygote

PHP Ia

Pseudohypoparathyroidie

Pseudohypoparathyroïdie (PHP)

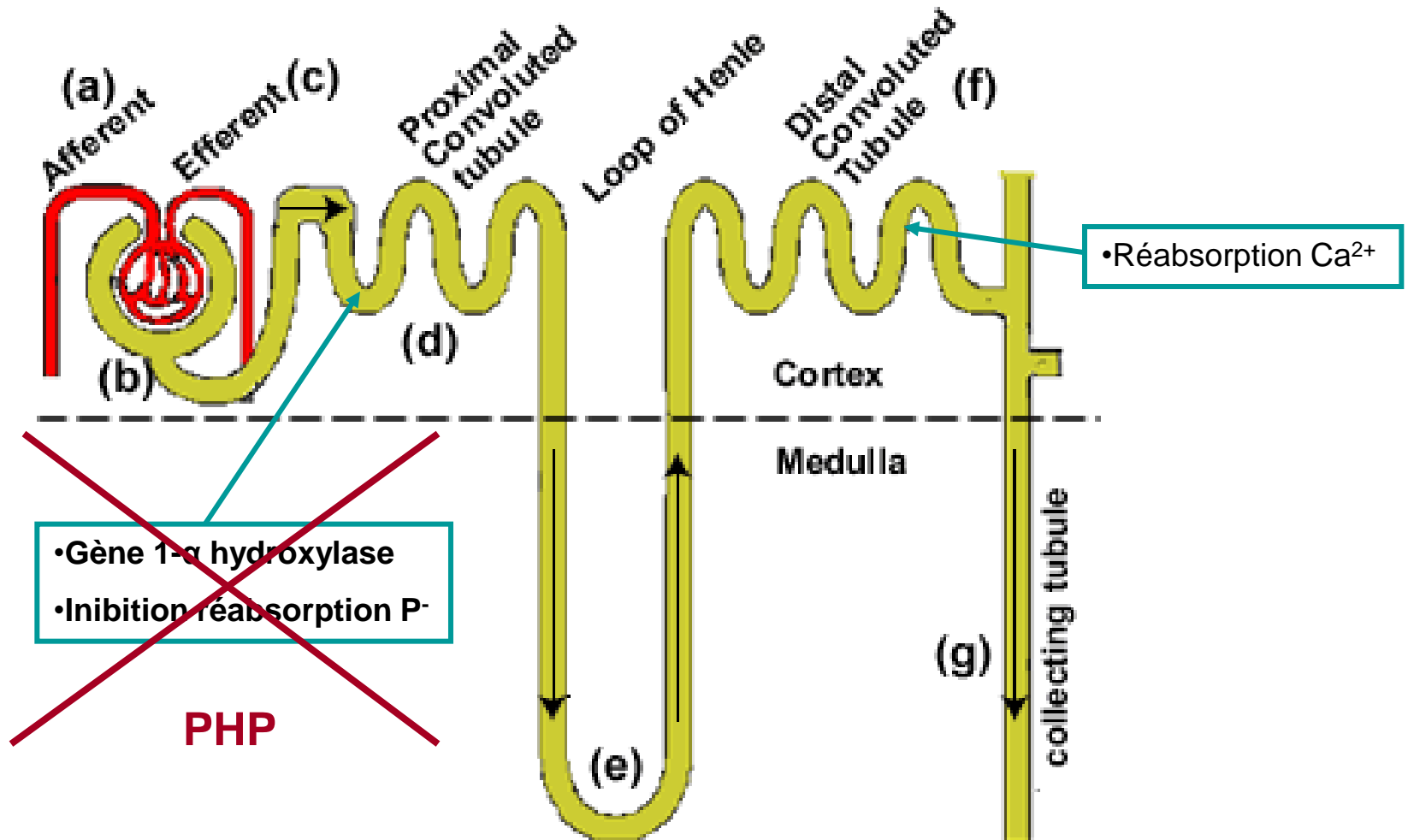
- Groupe hétérogène de pathologies du métabolisme caractérisées par la résistance des tissus cibles à la parathormone (PTH)
- Premier syndrome de résistance hormonale décrit
 - F.Albright, 1942
- Anomalies génétiques de pénétrance et d'expression variables :
 - Hétérogénéité clinico-biologique
 - Ostéodystrophie
 - Résistances à d'autres hormones
 - Réponse à la PTH exogène
- Prévalence = 0,79/100 000 Orphanet

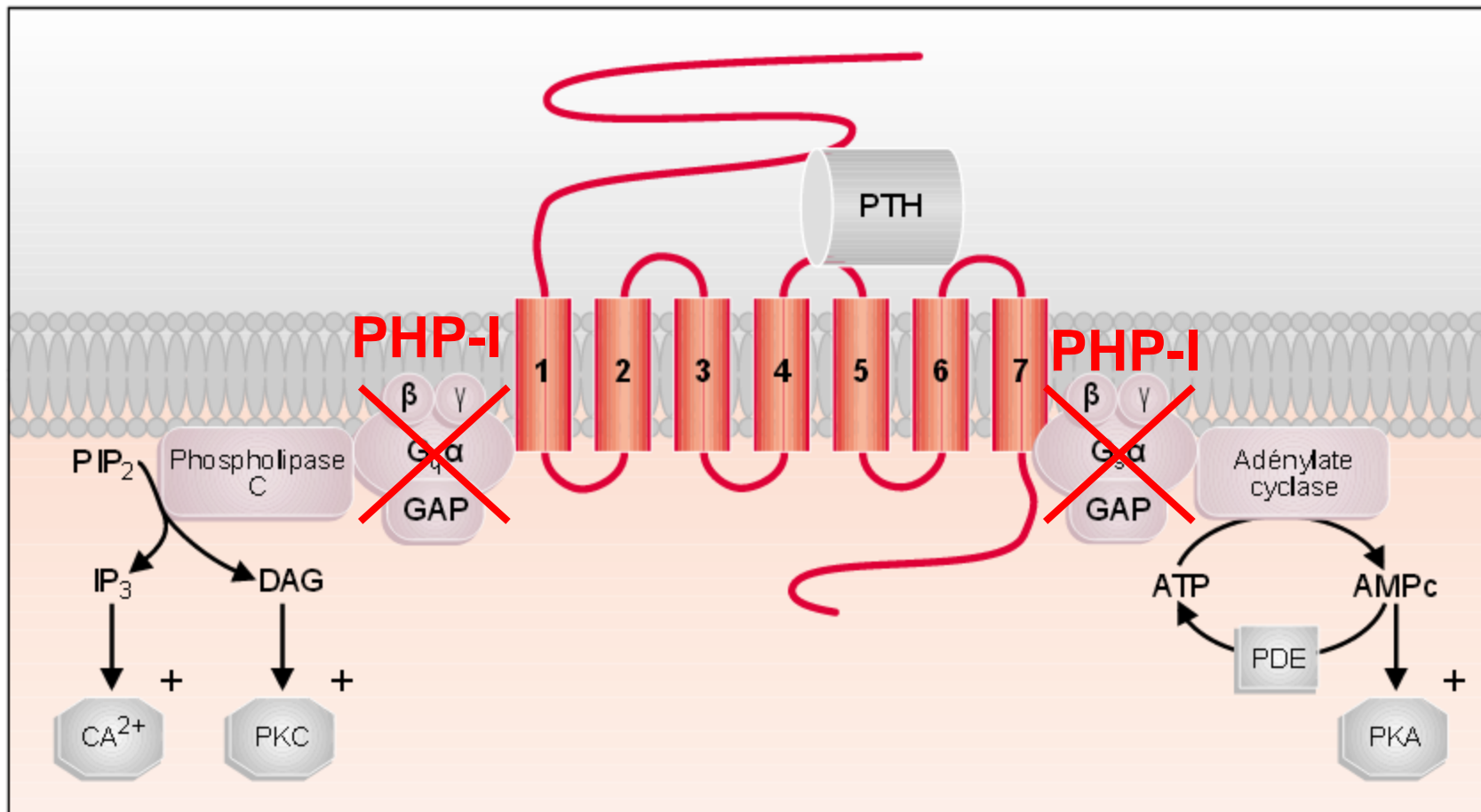
Mode d'action de la PTH

Physiopathologie

Récepteur à la PTH

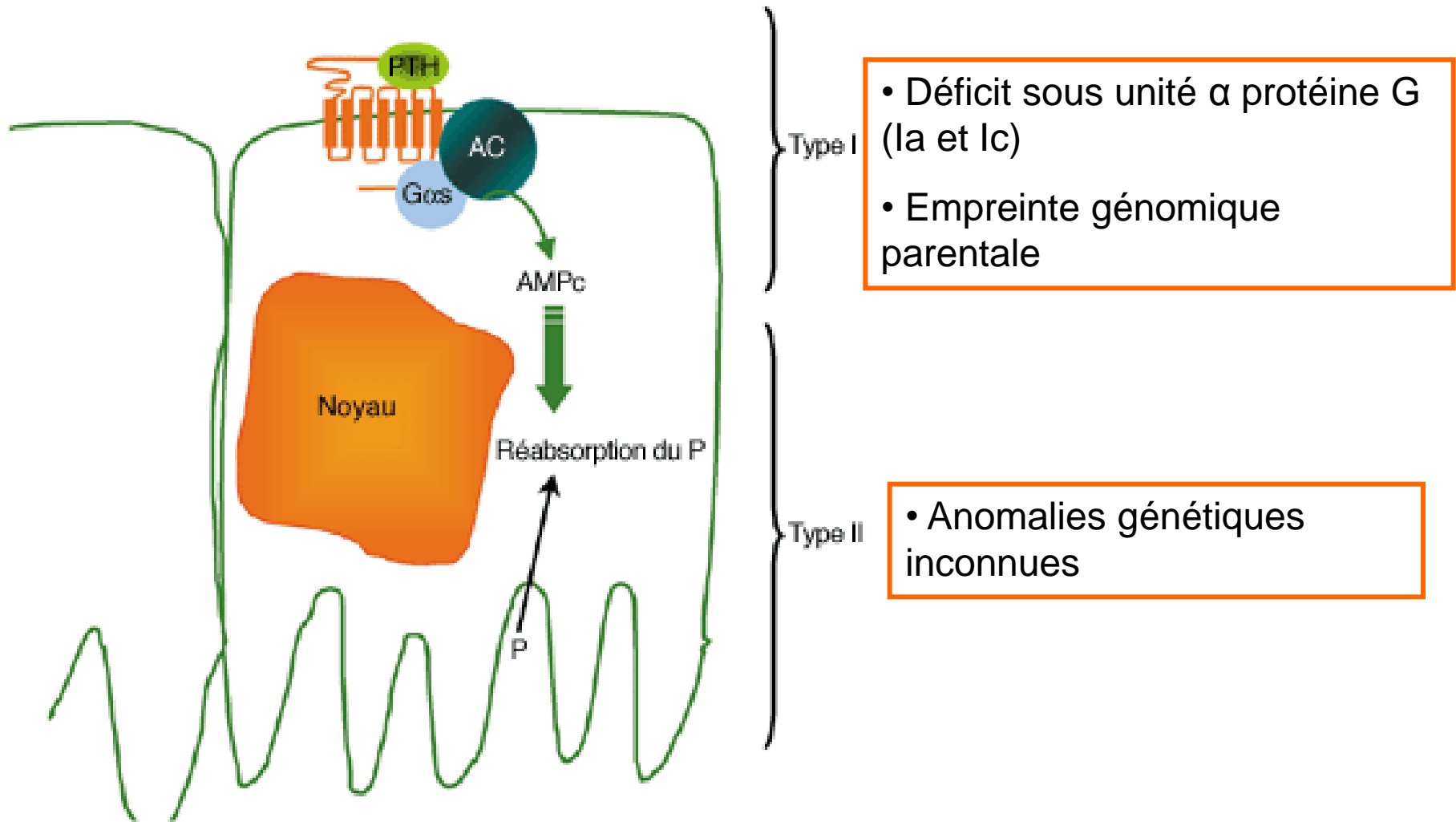
Physiopathologie





PHP – Biologie

- Anomalies communes :
 - élévation de la PTH
 - Hypocalcémie, hyperphosphorémie
 - 25(OH)vitD normale (diag. différentiel ostéomalacie)
- En fonction de l'entité :
 - Test à la PTH :
 - phosphaturie et AMPc urinaire
 - PHP-I : abaissés
 - PHP-II : AMPc N et phosphaturie abaissée
 - Résistances hormonale associées
 - TSH/T4, FSH/LH E2 ou testostéronémie, GH/IGF-1
- Etude du gène GNAS (20q13)
 - gène soumis empreinte paternelle, code sous unité α protéine G



Pseudohypoparathyroïdies en fonction du siège de la lésion, cellule du tube contourné proximal

Classifications des PHP

	Type Ia	Type Ib	Type Ic	Type II	Pseudo-PHP
AHO	yes	no	yes	no	yes
Calcium level	low	low	low	low	normal
PTH level	high	high	high	high	normal
Response to exogenous PTH	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	normal urine cAMP ↓ urine phosphorus	normal urine cAMP normal urine phosphorus
GNAS gene mutations	maternal inactivating mutations	imprinting dysregulation	few inactivating mutations reported	none	paternal inactivating mutations
Hormone resistance	multiple: PTH, TSH, Gn, GHRH	PTH, TSH	multiple: PTH, TSH, Gn	PTH only	none

AHO: Albright hereditary osteodystrophy; Pseudo-PHP: pseudopseudohypoparathyroidism; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; PTH: parathyroid hormone; TSH: thyroid stimulating hormone; Gn: gonadotropins; GHRH: growth hormone releasing hormone

E.Naem, Subtypes of pseudohypoparathyroidism 2013

Ostéodystrophie héréditaire d'Albright

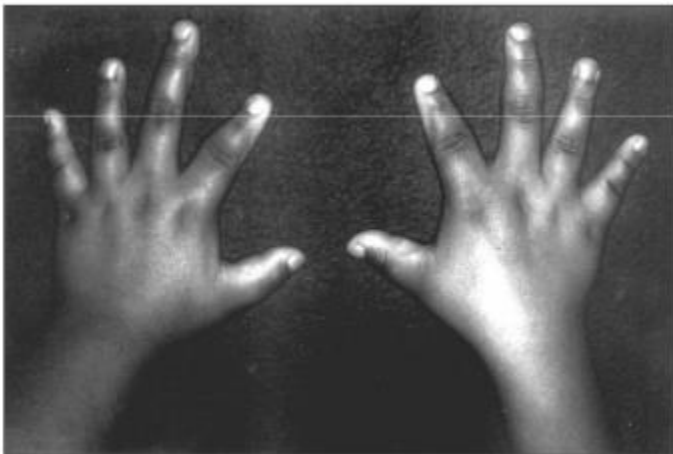
pseudohypoparathyroïdie type Ia et Ic
(PHP Ia et Ic)

Ostéodystrophie héréditaire d'Albright (PHP Ia et Ic)

- Tableau clinique : syndrome dystrophique
 - Petite taille, obésité précoce (MC4R)
 - Dysmorphie faciale
 - faciès arrondi, ensellure nasale prononcée, hypertélorisme, anomalies oculaires
 - Brachymétopie et métatarsie (IV et V++)
 - uni ou bilatérale, symétrique ou asymétrique
 - Calcifications
 - sous-cutanées, péri-articulaires, NGC
 - Retard Psychomoteur (degré variable)
 - Anomalies Endocriniennes (résistance hormonale)
 - Degré variable
 - Hypothyroïdie, retard pubertaire (filles), (nanisme)



jele.com (Bonneau et al. 1999)



A



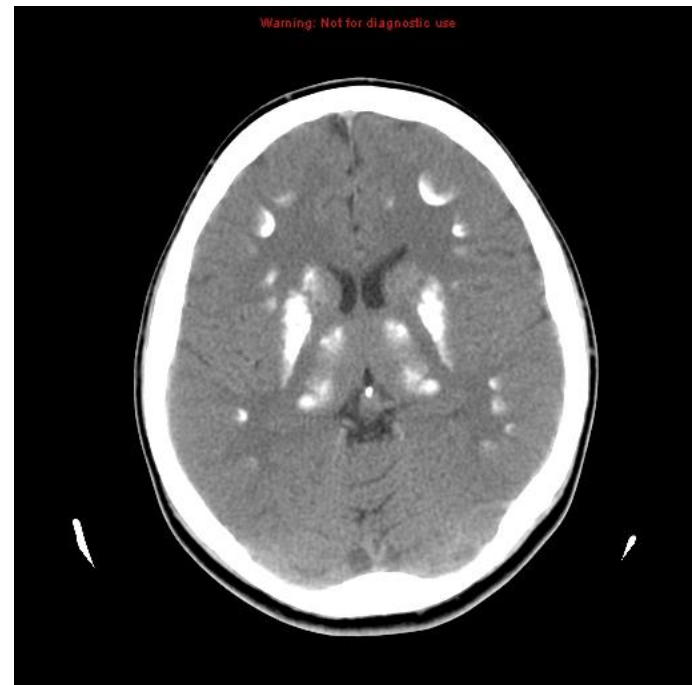
B



jle.com (Bonneau et al. 1999)



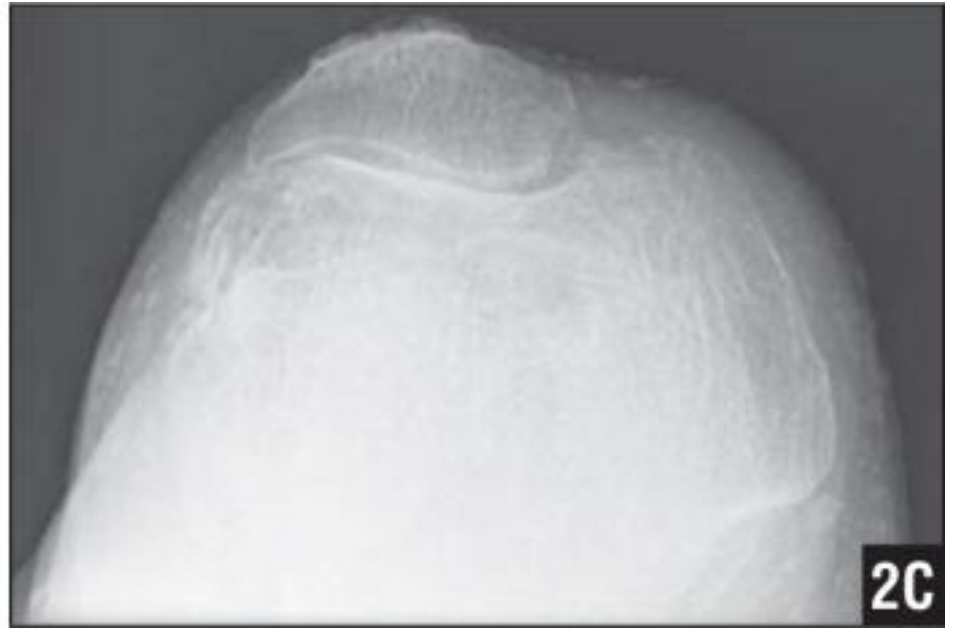
pediatrics.georgetown.edu



Radiopedia.org



J Korean Endocr Soc. 2009



Fraser J et al, Orthopedics 2011

Ostéodystrophie héréditaire d'Albright (PHP Ia et Ic)

- Signes biologiques :
 - PTH augmentée, hypocalcémie et hyperphosphorémie
 - Test PTH exogène :
 - AMPc urinaire bas
 - Phosphaturie basse

Ostéodystrophie héréditaire d'Albright (PHP Ia et Ic)

- Fréquence : France <1000 cas
- Génétique :
 - Autosomique dominante
 - Mutations inactivatrices de la ss unité α activatrice associée à la protéine G (Gs ou GNAS1), chromosome 20
 - Empreinte parentale (formes familiales)
 - Tissu-spécifique (rein – thyroïde)
 - Origine maternelle (type Ia)
 - Autres mutations (type Ic)

Classifications des PHP

	Type Ia	Type Ib	Type Ic	Type II	Pseudo-PHP
AHO	yes	no	yes	no	yes
Calcium level	low	low	low	low	normal
PTH level	high	high	high	high	normal
Response to exogenous PTH	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	normal urine cAMP ↓ urine phosphorus	normal urine cAMP normal urine phosphorus
GNAS gene mutations	maternal inactivating mutations	imprinting dysregulation	few inactivating mutations reported	none	paternal inactivating mutations
Hormone resistance	multiple: PTH, TSH, Gn, GHRH	PTH, TSH	multiple: PTH, TSH, Gn	PTH only	none

AHO: Albright hereditary osteodystrophy; Pseudo-PHP: pseudopseudohypoparathyroidism; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; PTH: parathyroid hormone; TSH: thyroid stimulating hormone; Gn: gonadotropins; GHRH: growth hormone releasing hormone

E.Naem, Subtypes of pseudohypoparathyroidism 2013

Pseudo-PHP

- Clinique :
 - Tableau ODA
 - Pas de résistances hormonales
 - Pas d'obésité
- Transmission paternelle de la mutation gnas
 - Expression bi-allélique anormale
- Biologie :
 - PTH exogène :
 - AMPc urinaire et phosphaturie N

Classifications des PHP

	Type Ia	Type Ib	Type Ic	Type II	Pseudo-PHP
AHO	yes	no	yes	no	yes
Calcium level	low	low	low	low	normal
PTH level	high	high	high	high	normal
Response to exogenous PTH	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	normal urine cAMP ↓ urine phosphorus	normal urine cAMP normal urine phosphorus
GNAS gene mutations	maternal inactivating mutations	imprinting dysregulation	few inactivating mutations reported	none	paternal inactivating mutations
Hormone resistance	multiple: PTH, TSH, Gn, GHRH	PTH, TSH	multiple: PTH, TSH, Gn	PTH only	none

AHO: Albright hereditary osteodystrophy; Pseudo-PHP: pseudopseudohypoparathyroidism; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; PTH: parathyroid hormone; TSH: thyroid stimulating hormone; Gn: gonadotropins; GHRH: growth hormone releasing hormone

E.Naem, Subtypes of pseudohypoparathyroidism 2013

PHP – Ib

- Résistance rénale à la PTH +/- TSH
- Test PTH exogène :
 - AMPc urinaire bas
 - Phosphaturie basse
- Activité normale $Gs\alpha$
- Anomalie voie signalisation en amont production AMPc
- Mutations sporadiques ou cas familiaux :
 - Anomalies complexes empreinte

Classifications des PHP

	Type Ia	Type Ib	Type Ic	Type II	Pseudo-PHP
AHO	yes	no	yes	no	yes
Calcium level	low	low	low	low	normal
PTH level	high	high	high	high	normal
Response to exogenous PTH	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	↓ urine cAMP ↓ urine phosphorus	normal urine cAMP ↓ urine phosphorus	normal urine cAMP normal urine phosphorus
GNAS gene mutations	maternal inactivating mutations	imprinting dysregulation	few inactivating mutations reported	none	paternal inactivating mutations
Hormone resistance	multiple: PTH, TSH, Gn, GHRH	PTH, TSH	multiple: PTH, TSH, Gn	PTH only	none

AHO: Albright hereditary osteodystrophy; Pseudo-PHP: pseudopseudohypoparathyroidism; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; PTH: parathyroid hormone; TSH: thyroid stimulating hormone; Gn: gonadotropins; GHRH: growth hormone releasing hormone

E.Naem, Subtypes of pseudohypoparathyroidism 2013

PHP-II

- Resistance à la PTH uniquement
- Pas d'ODA
- Test PTH exogène :
 - AMPc urinaire N
 - Phosphaturie abaissée
- Pas de mutation décrite du gène GNAS
 - Anomalie moléculaire inconnue
 - Interruption signal en aval AMPc

Prise en charge

- Surveillance annuelle
 - PTH, TSH, Ca^{2+} , P^- , calciurie
- Chez les enfants
 - Surveillance attentive croissance et puberté
 - Test stimulation GH, traitement si defect
 - RHD si obésité
 - Psychologue/psychomotricien
- Supplémentation vitamino-calcique :
 - Vitamines D ou dérivés :
 - ROCALTROL®
 - UN-ALPHA®
 - 1 à 2 g de Ca élément par jour
- Autres déficits : LT4, THS
- Conseil génétique !



Conclusion

- PHP : groupe hétérogène de pathologies
- Résistance PTH +/- autres hormones, tissu-spécifique
- Gène GNAS
- Mécanismes empreinte parentale et nature de l'altération génétique = rôle déterminant dans l'expression phénotypique des lésions du locus
- Mécanismes imparfaitement compris
- Classification obsolète : frontières floues, chevauchement avec progrès biologie moléculaire...
 - A définir !